

Zaburzenia stężenia glukozy związane ze stosowaniem leków

Część 1: hipoglikemia związana ze stosowaniem leków

Mays H. Vue, PharmD, Stephen M. Setter, PharmD, CDE, CGP

Wiele środków farmakologicznych stosowanych powszechnie w praktyce klinicznej ma wpływ na homeostazę glukozy, zaburzając równowagę, jaka panuje w organizmie między insuliną, glukagonem, aminami katecholowymi, hormonem wzrostu i kortyzolem. Zaburzenia stężeń glukozy w postaci hiperglikemii lub hipoglikemii, wahające się od niewielkich przez umiarkowane do ciężkich objawów pojawiających się nagle lub rozwijających długotrwale, mają ciągły wpływ na organizm, szczególnie w przypadku chorych na cukrzycę. Ten artykuł, a także drugi, który ukaże się w kolejnym numerze tego czasopisma, stanowi dwuczęściowy przegląd poświęcony nieprawidłowym stężeniom glukozy wywołanym przez działanie leków. W tym artykule dokonujemy przeglądu istotnych informacji klinicznych dotyczących występowania hipoglikemii wtórnej do stosowanych leków, a także omawiamy patomechanizmy leżące u podstawy tych zmian.

Kliniczna definicja hipoglikemii to: stężenie glukozy wystarczająco niskie, aby wywołać objawy wymienione w tabeli 1.^{1,4} W zależności od ciężkości objawy hipoglikemii mogą obejmować drażliwość, upośledzenie koncentracji, deficyty neurologiczne, drgawki, śpiączkę, a nawet śmierć mózgu.⁵ Objawy kliniczne są jednak odmienne u różnych osób. Niektórzy mogą odczuwać objawy hipoglikemii nawet wtedy, gdy stężenie glukozy w surowicy nie spełnia kryteriów hipoglikemii i odwrotnie: u niektórych chorych objawy nie pojawiają się mimo małych wartości glikemii.

Mimo że w piśmiennictwie można znaleźć różne definicje hipoglikemii, w wielu badaniach wyróżnia się hipoglikemię (bezobjawową i objawową małe stężenie glukozy) oraz ciężką hipoglikemię. W artykule tym omówione zostaną oba typy hipoglikemii.

Grupa robocza American Diabetes Association (ADA) – zajmująca się tematem hipoglikemii – zdefiniowała i sklasyfikowała hipoglikemię na podstawie ciężkości objawów występujących u chorych z rozpoznaną cukrzycą, co przedstawiono w tabeli 2.² Ogólnie ciężka hipoglikemia rozwija się wtedy, kiedy spadek stężenia glukozy we krwi jest

tak duży, że chory wymaga pomocy ze strony innej osoby w celu podania węglowodanów, glukagonu lub wykonania innych zabiegów ratunkowych.² Ciężka hipoglikemia jest poważnym stanem klinicznym, który nadal stanowi jeden z najczęściej występujących ostrych stanów endokrynologicznych, z jakimi muszą się zmagać lekarze, pozostając czynnikiem ograniczającym skuteczne leczenie cukrzycy u wielu chorych.⁶

Hipoglikemia jest związana z koniecznością częstszych przyjęć do szpitala, dłuższymi hospitalizacjami i istotną zachorowalnością i śmiertelnością wśród chorych na cukrzycę lub z hiperglikemią.^{6,7} W przeglądzie systematycznym 448 publikacji opisujących przypadki hipoglikemii wywołanej przez stosowane leki⁸ 90% z nich zostało sklasyfikowanych jako ciężkie hipoglikemie, podczas których występowały objawy wymagające pomocy innych osób.

Mimo że hipoglikemia może być jatrogenna wtedy, gdy normalne mechanizmy obronne organizmu są upośledzone, to leczenie insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny (np. pochodnymi sulfonilomocznika i meglitinidami) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym odpowiada za większość epizodów hipoglikemii.³ Wiele powszechnie stosowanych leków niehipoglikemizujących w połączeniu z hipoglikemizującymi może powodować lub sprzyjać rozwojowi hipoglikemii polekowej, nawet w przypadku osób bez cukrzycy. Co więcej, wraz z wiekiem liczba chorób współistniejących i stosowanych leków wzrasta, a co za tym idzie, potencjalne ryzyko hipoglikemii wynikającej z interakcji między lekami lub skumulowanych działań niepożądanych, które mogą doprowadzić do bezobjawowej lub objawowej hipoglikemii, również się zwiększa. Z tego względu kluczowe jest dokładne zbieranie wywiadu chorobowego, a w diagnostyce różnicowej hipoglikemii, do czasu wykluczenia innych przyczyn (takich jak choroby nieendokrynologiczne, uraz czy zakażenia), należy zawsze uwzględnić skutki stosowanych leków.

Spadki stężenia glukozy w surowicy wtórne do stosowanych leków mogą być spowodowane wieloma czynnikami, do których należą interakcje farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, lub też addytywne skutki wynikające z polipragmatyzacji. Poznanie mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za rozwój hipoglikemii wtórnej do leczenia farmakologicznego innego niż stosowane w leczeniu cukrzycy pozwoli na wykorzystanie bardziej praktycznych i bezpieczniejszych sposobów leczenia.

Mays H. Vue, PharmD jest rezydentem w dziedzinie geriatrii w Department of Pharmacotherapy and Elder Services na Washington State University w Spokane. Stephen M. Setter, PharmD CDE, CGP, jest adiunktem w Department of Pharmacotherapy na tym samym uniwersytecie.

TABELA 1. Objawy hipoglikemii^{3,4}

| Objawy przedmiotowe | Objawy podmiotowe | |
|--|---|---|
| | Neurogeniczne (autonomiczne) | Neuroglikopeniczne |
| Poty | | |
| Bladość powłok skórnych | | |
| Przyspieszona czynność serca | Adrenergiczne (mediatorem są aminy katecholowe) | Cholinergiczne (mediatorem jest acetylocholina) |
| Podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze | Drżenie Palpitacje Lęk/pobudzenie | Pocenie Uczucie głodu Mrowienie Drżenie |
| | | Zaburzenia poznawcze Zaburzenia zachowania Drażliwość Senność Zamglone widzenie Trudności w mówieniu Dezorientacja Osłabienie Drgawki Śpiączka |

TABELA 2. Definicja i klasyfikacja hipoglikemii u chorych na cukrzycę według grupy roboczej ADA^{1,2}

| Rodzaje hipoglikemii | Objawy |
|--------------------------------------|---|
| Ciężka hipoglikemia | Zdarzenie wymagające pomocy innej osoby w celu aktywnego udzielenia pomocy |
| Udokumentowana objawowa hipoglikemia | Zdarzenie, podczas którego typowym objawom hipoglikemii towarzyszy stężenie glukozy ≤ 70 mg/dl |
| Bezobjawowa hipoglikemia | Zdarzenie, podczas którego nie występują objawy typowe dla hipoglikemii, ale mierzone stężenie glukozy wynosi ≤ 70 mg/dl |
| Prawdopodobna objawowa hipoglikemia | Zdarzenie, podczas którego występują objawy typowe dla hipoglikemii, ale nie zmierzono stężenia glukozy (prawdopodobnie wynosiło ono ≤ 70 mg/dl) |
| Względna hipoglikemia | Zdarzenie, podczas którego chory na cukrzycę stwierdza którykolwiek z typowych objawów hipoglikemii i interpretuje go jako objaw hipoglikemii nawet przy stężeniu glukozy > 70 mg/dl, ale zbliżonym do poziomu hipoglikemii |

Leki stosowane w leczeniu cukrzycy nie są szczegółowo omówione w tym przeglądzie, ponieważ mechanizmy rozwoju hipoglikemii są dobrze poznane w przypadku stosowania insuliny, pochodnych sulfonylomocznika i meglitynidów w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, takimi jak metformina, tiazolidynediony (TZD), ekstenatyd lub inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4). Biorąc jednak pod uwagę ich mechanizm działania, metformina, TZD i inhibitory α -glukozydazy, takie jak akarboza i miglitol, używane w monoterapii w zwykłe stosowanych dawkach powinny się charakteryzować niewielkim lub żadnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. W tabeli 3^{9,10} przedstawiono całkowite ryzyko wystąpienia hipoglikemii dla często stosowanych leków hipoglikemizujących stosowanych w leczeniu cukrzycy. Chociaż wiele leków może przyczynić się do zmniejszenia stężenia glukozy, ten artykuł stanowi przegląd niehipoglikemizujących leków i klas leków, których stosowanie u chorych na cukrzycę wiąże się z hipoglikemią (tab. 4).

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE)

W 1985 roku odnotowano pierwszy epizod hipoglikemii wywołanej inhibitorem konwertazy angiotensyny – podaniem kaptoprylu.¹¹ Od tego czasu w kilku raportach i kilku mniej-

szych badaniach publikowano informacje dotyczące częstości występowania hipoglikemii związanej z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, jednak dane te pozostają kontrowersyjne.

W jednym z małych badań kliniczno-kontrolnych pochodzących z Holandii,¹² zidentyfikowano i przyjęto do szpitala 94 chorych z powodu hipoglikemii, a 654 osoby z grupy kontrolnej wybrano z tej samej kohorty. Aż 13,8% wszystkich przyjęć do szpitala z powodu hipoglikemii było związanych istotnie ze stosowaniem inhibitorów ACE (iloraz szans 2,8, 95% PU 1,4-5,7]), jednak przypadki te dotyczyły osób leczonych jednocześnie insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi przez ponad rok.

W innym małym badaniu¹³ udowodniono, że stosowanie inhibitorów ACE u chorych na cukrzycę wiąże się z 3-4-krotnym zwiększeniem ryzyka hipoglikemii. Mimo że dokładny mechanizm zmniejszania stężenia glukozy nie jest znany, jedna z teorii mówi o hipotetycznym pośrednim wpływie na zwiększenie insulinowrażliwości przez zwiększenie stężenia krążącej w surowicy bradykininy, co z kolei prowadzi do rozszerzenia naczyń w tkance mięśniowej i w końcu do zwiększonego wychwytu glukozy przez mięśnie. Bradykinina może także odgrywać rolę w zmniejszaniu wątrobowego wytwarzania glukozy. Zahamowanie obwodowej nadreaktywności sympatykomimetycznej może także odpowiadać

TABELA 3. Bezwzględne ryzyko średniej do umiarkowanej hipoglikemii towarzyszącej powszechnie stosowanym lekom obniżającym glikemię^{9,10}

| Klasa leków | Lek | Monoterapia | Terapia skojarzona | |
|---|---------------|-------------|--|--|
| Biguanidy | Metformina | † | Patrz leczenie skojarzone z metforminą poniżej | Patrz leczenie skojarzone z metforminą poniżej |
| Druga generacja pochodnych sulfonylomocznika (SU) | Glimepiryd | 0,9-1,7% | +pioglitazon +rozyglitazon | 13,4-15,7% 3,6-5,5% |
| | Glipizyd | 3% | +metformina | 7,6-12,6% |
| | Glibenklamid | 21,3% | +metformina | 11,4-37,7% |
| Meglitynydy | Nateglinid | 1,3-3% | * | * |
| | Repaglinid | 16-31% | + metformina | 33% |
| Glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) | Eksenatyd | 4,5-35,7% | +metformina +SU +metformina+SU +TZD | 4,5-5,3% 14,4-35,7% 19,2-27,8% 11% |
| | Liraglutyd | 9,7% | +metformina +glimepiryd +metformina+glimepiryd | 3,6% 7,9% 27,4% |
| Tiazolidynediony (TZD) | Pioglitazon | † | +metformina +SU +insulina | 4,4% 26,7-28,8% 53,4-56,4% |
| | Rozyglitazon | † | +metformina +glimepiryd | 3,6-5,5% 3,6-5,5% |
| Inhibitory α -glukozydazy | Akarboza | † | +SU lub insulina | 2% |
| | Miglitol | † | * | * |
| Inhibitory DPP-4 | Sitagliptyna | 0,6-12,2% | +metformina +glimepiryd \pm metformina | 1,6% 12,2% |
| | Saksagliptyna | 2,7-14,6% | +metformina +glibenklamid +TZD | 3,4-7,8% 13,3-14,6% 2,7-4,1% |
| Amylinomimetyki | Pramlintyd | 16,8% | * | * |

SU – pochodna sulfonylomocznika, TZD – tiazolidynediony.

*Ryzyko niezgłoszone

†Dane dotyczące bezwzględnego ryzyka niedostępne, ponieważ te leki w niewielkim stopniu zwiększają ryzyko lub nie powodują w ogóle zagrożenia hipoglikemią przy zastosowaniu w monoterapii lub przy zwykle stosowanych dawkach. Mimo że ryzyko hipoglikemii pozostaje małe w monoterapii, to w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną skutki addytywne zwiększają ryzyko hipoglikemii, jak to podano powyżej.

za zmniejszanie stężenia glukozy związane ze stosowaniem inhibitorów ACE.¹⁴

Alkohol/etanol

Hipoglikemia związana ze spożywaniem alkoholu jest dobrze poznanym problemem wśród chorych na cukrzycę. Chorzy leczeni lekami hipoglikemizującymi, takimi jak insulina i pochodne sulfonylomocznika (np. glibenklamid), cechują się większym ryzykiem rozwoju hipoglikemii, szczególnie ci, którzy wcześniej nie przyjmowali pokarmów, lub z przewlekłym uzależnieniem w wywiadzie.¹⁵

Proponowany mechanizm hipoglikemii wywołanej przez alkohol w przypadku osoby pozostającej na czczo lub zatrutej alkoholem polega przede wszystkim na zahamowaniu glukoneogenezy oraz wyczerpaniu zapasów glikogenu w wyniku głodówki.¹⁶ Alkohol może także pośrednio zwiększyć endogenne wydzielanie insuliny, przyczyniając się do nasilenia hipoglikemii obserwowanej u tych osób.¹⁷ Co więcej, hipoglikemia może przypominać objawy umiarkowanego zatrucia alkoholem. Tych różnic chorzy mogą nie być w stanie zauważyć. Chorzy powinni być odpowiednio uprzedzeni o konieczności ścisłego monitorowania stężenia glukozy w celu wyjaśnienia rzeczywistej przyczyny obserwowanych objawów.^{15,17}

TABELA 4. Niehipoglikemizujące leki, których stosowanie wiąże się z występowaniem hipoglikemii^{1,3,9,17,20}

| Klasa leku | Lek | Mechanizm działania hipoglikemizującego | Ogólne wskazania | Znaczenie kliniczne |
|------------------------------------|--|--|---|---------------------|
| Inhibitory konwertazy angiotensyny | Benazepryl Enalapryl Lizynopryl Peryndopryl Ramipryl Kaptopryl Fozynopryl Moeksypryl Chinapryl Trandolapryl | Pośrednio zwiększają wrażliwość na insulinę przez zwiększenie stężenia krążących kinin, które prowadzi do rozszerzenia naczyń w mięśniach i zwiększenie przez nie wychwyty glukozy | Nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, nefropatia cukrzycowa, po zawale serca | + |
| β-adrenolityki | Niekardioselektywne: Lewobunolol Metypranolol Nadolol Propranolol Sotalol Tymolol Kardioselektywne: Acebutolol Atenolol Betaksolol Bisoprolol Esmolol Nebivolol Metoprolol | Hamują glikogenolizę, maskują objawy hipoglikemii | Po zawale serca, przewlekła choroba niedokrwienna serca/choroba wieńcowa, nadciśnienie, ostry zespół wieńcowy, niewydolność serca, okołooperacyjna prewencja zdarzeń sercowych, świeży zawał serca | + |
| Chloramfenikol | | Może hamować metabolizm SU | Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mukowiscydoza, salmonelloza, dur brzuszny, trądzik | + |
| Chlorochina | | Nieznane | Malaria, zespół hemofagocytozy, porfiria skórna późna, sarkoidoza, wrzodziejące zapalenie jelita grubego | + |
| Klofibrat | | Wzmacnia działanie SU | Trądzik, moczówka prosta, zaćma, hiperlipidemia, migrena, stwardnienie rozsiane, profilaktyka zawału serca, żółtaczką noworodków | + |
| Dizopiramid | | Nieznane, wydaje się wynikać ze zwiększenia wewnętrznego wydzielania insuliny | Arytmia komorowa | ++ |
| Etanol | | Upośledza glukoneogenezę, zwiększa wydzielanie insuliny | | +++ |
| Chinolony (fluorochinolony) | Cyprofloksacyna Gatfloksacyna Lewofloksacyna Moksyflokscyna Norfloksacyna Ofloksacyna | Nieznany, zwiększenie wydzielania insuliny wydaje się wynikać z blokady kanałów potasowych wrażliwych na ATP w komórkach β trzustki | Bakteryjne zapalenie spojówek, zapalenie oskrzeli, pozaszpitalne zapalenie płuc, rzeżączka, niepowikłane zakażenia skóry, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ostre zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych | + |
| Pentamidyna | | Uwolnienie insuliny na skutek lizy komórek | Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> , lejszmanioza skórna, trypanosomoza, lejszmanioza trzewna | +++ |

TABELA 4. (CD) Niediabetologiczne leki, których stosowanie wiąże się z występowaniem hipoglikemii^{1,3,9,17,20}

| Klasa leku | Lek | Mechanizm działania hipoglikemizującego | Ogólne wskazania | Znaczenie kliniczne |
|------------|--|---|---|---------------------|
| Salicylany | Kwas aminosalicylowy Kwas acetylosalicylowy Trójsalicylan cholinę Salicylan magnezu Salsalat | Zwiększa wydzielanie insuliny i insulinowrażliwość, może upośledzać farmakokintetykę SU | Ból, gorączka, zapalenie, incydenty mózgowo-naczyniowe, zawał serca | + |

+ Mafe spodziewane ryzyko wystąpienia i/lub nasilenia hipoglikemii wtórnej do stosowanych leków.
 ++ Umiarkowane do dużego prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii związanej ze stosowaniem leków, która może, ale nie musi, być istotna klinicznie.
 +++ Znaczne ryzyko, hipoglikemia wtórna do stosowanych leków jest istotna klinicznie.

β-adrenolityki

U niektórych osób β-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać hipoglikemię albo przez pogorszenie już istniejącego epizodu hipoglikemii, albo przez opóźnienie czasu powrotu do prawidłowej glikemii.¹⁷ Mechanizm odpowiedzialny za hipoglikemię wywołaną stosowaniem β-adrenolityków obejmuje zahamowanie wątrobowego wytwarzania glukozy, która jest pobudzana przez stymulację współczulnych włókien nerwowych. Ponadto kontrregulacja adrenergiczna jest zmniejszona, czego skutkiem jest redukcja glikogenolizy.^{17,18}

Niekardioselektywne β-adrenolityki, takie jak propranolol, wydają się silniej wpływać na wywoływanie hipoglikemii niż kardioselektywne, takie jak atenolol i metoprolol. Chorzy przyjmujący ten ostatni także powinni być informowani o potencjalnej możliwości wystąpienia hipoglikemii polekowej.¹⁹

Co więcej, β-adrenolityki mają także zdolność maskowania objawów hipoglikemii. Do neurologicznych objawów hipoglikemii, w których rozwoju pośredniczą aminy katecholowe, należą drżenie i uczucie szybkiej czynności serca. Głód, drżenie, drażliwość i zaburzenia świadomości także mogą być maskowane. Pocenie się może być jedynym widocznym objawem hipoglikemii u osób leczonych β-adrenolitykami.^{17,20}

Pentamidyna

Pentamidyna jest stosowana w leczeniu oportunistycznych zakażeń związanych z immunosupresją, takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, jednak nie jest już stosowana jako leczenie pierwszego rzutu ze względu na działania niepożądane związane z zaburzeniami stężenia glukozy.⁹ Hipoglikemia jest najczęstszą metaboliczną nieprawidłowością obserwowaną w ciągu 5-14 dni od rozpoczęcia leczenia i występuje u około 6-40% chorych.^{17,20}

Hipoglikemia związana ze stosowaniem pentamidyny spowodowana jest uwalnianiem insuliny wskutek lizy komórek trzustki. Wyprzedzając to zjawisko, często na początku terapii podaje się dożylny wlew glukozy lub diazoksyd.²¹ Z czasem wraz z postępem destrukcji trzustki u chorych odnotowuje się coraz większy deficyt insuliny, czego ostatecznym skut-

kiem są epizody hiperglikemii. W ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy może dojść do rozwoju cukrzycy.^{9,17,20}

Chinolony (fluorochinolony)

Chinolony, znane jako fluorochinolony, są powszechnie stosowane jako antybiotyki o szerokim zakresie działania zarówno w zakażeniach pozaszpitalnych, jak i wewnątrzszpitalnych. Częstość hipoglikemii związanych ze stosowaniem chinolonów w piśmiennictwie jest zróżnicowana w zależności od klasy, jednak gatyfloksacyna częściej powoduje zwiększenie stężenia insuliny i zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy w porównaniu do innych chinolonów.¹ Ulotka informacyjna gatyfloksacyny zawiera specjalną informację, która mówi, że cukrzyca stanowi przeciwwskazanie do jej stosowania.²² Ulotki informacyjne innych fluorochinolonów (np. cyprofloksacyny, lewofloksacyny i moksyfloksacyny) zawierają informacje na temat wpływu leku na stężenie glukozy, ale zalecają tylko ostrożność w ich stosowaniu u chorych na cukrzycę.

Mechanizm rozwoju hipoglikemii jest nieznan, jednak wysunięto teorię, że chinolony pośrednio powodują hipoglikemię przez blokadę kanałów potasowych wrażliwych na adenozynotrójfosforan (ATP) w obrębie komórek β. Przyczynia się to do zwiększenia wydzielania insuliny w zależności od dawki.²³

Co więcej, ponieważ chinolony są wydalane w większości przez nerki, chorzy z niewydolnością nerek mogą znajdować się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju hipoglikemii w przypadku akumulacji, zwłaszcza u osoby starszej.^{1,24} Chociaż incydenty hipoglikemii wywołanej przez chinolony są najczęściej obserwowane wśród starszych chorych na cukrzycę przyjmujących jednocześnie insulinę lub pochodne sulfonylomocznika, działania niepożądane odnotowano także u osób bez cukrzycy w wywiadzie.¹

Salicylany

We wczesnych latach XX wieku salicylany stosowano w leczeniu cukrzycy ze względu na ich potencjał polegający na zdolności zmniejszania glukozurii u starszych chorych. Ta terapia była jednak stosowana dość krótko.²⁵ Zastosowanie w leczeniu hipoglikemizującym, ograniczone przez związane

z nimi działania niepożądane (np. krwawienia z przewodu pokarmowego), sprawiło, że są one obecnie stosowane głównie jako leki przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwplytkowe.⁹

Oprócz ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego salicylany mogą także być przyczyną rozwoju hipoglikemii, szczególnie jeśli są stosowane jednocześnie z pochodnymi sulfonylomocznika. Wydaje się, że w wywołaniu hipoglikemii przez salicylany bierze udział kilka mechanizmów: zwiększone wydzielanie insuliny u chorych na cukrzycę typu 2, zwiększona insulinowrażliwość oraz wypychanie pochodnych sulfonylomocznika z połączeń z białkami i hamowanie wydzielania nerkowego.^{17,20,26}

Ponad wiek później wstępne małe badania poddają powtórnej analizie stosowanie salicylanów, zwłaszcza salsalatu, nieacylowanego proleku kwasu salicylowego, w leczeniu cukrzycy typu 2. W przeprowadzonym ostatnio niewielkim badaniu,²⁶ z udziałem 108 chorych na cukrzycę typu 2, z których część otrzymywała placebo lub salsalat w dawce 3,0-3,5 lub 4,0 g/24 h przez 14 tygodni, wartość HbA_{1c} zmniejszyła się o ponad 0,5% w porównaniu do wyjściowej ($p=0,009$). Chorzy jednocześnie stosowali dietę, wysiłek fizyczny i lek zwiększający wydzielanie insuliny lub inhibitor DPP-4 w monoterapii, lub w leczeniu skojarzonym. Inne badania wykazały, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach (np. 4-7 g/24 h) pośrednio zwiększa wrażliwość wątroby i tkanki mięśniowej na insulinę przez zwolnienie szybkości lipolizy i zmniejszenie stężenia kwasów tłuszczowych w osoczu.²⁷

Chociaż istnieją doniesienia, że salicylany zmniejszają stężenie glukozy, wyniki badań są kontrowersyjne i stwarzają konieczność przeprowadzenia kolejnych badań poświęconych bezpieczeństwu. Możliwość wystąpienia hipoglikemii wywołanej salicylanami powinna być jednak brana pod uwagę u chorych, zwłaszcza przyjmujących duże dawki leków lub jednocześnie stosujących insulinę, lub leki zwiększające wydzielanie insuliny endogennej.

Podsumowanie

Wiele środków farmaceutycznych stosowanych zarówno u chorych na cukrzycę, jak i bez cukrzycy potencjalnie może wpływać na stężenie glukozy w surowicy. Mimo że hipoglikemia związana ze stosowaniem leków jest często umiarkowana, stanowi istotny problem, jeśli objawy zagrożające życiu prowadzą do zwiększenia odsetka hospitalizacji, dodatkowych kosztów i istotnej śmiertelności. Dogłębne zrozumienie i świadomość mechanizmów odpowiedzialnych za zmniejszanie stężenia glukozy w surowicy pozwoli na lepsze przewidywanie interakcji i działań niepożądanych, a w rezultacie na wprowadzenie bardziej zindywidualizowanych, racjonalnych i bezpiecznych metod leczenia.

Podziękowania

Autorzy dziękują doktorowi Abdurowi Rhemanowi za jego udział w przygotowywaniu i redagowaniu tego artykułu.

Písmiennictwo

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ: Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 709–728, 2009
2. American Diabetes Association: Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28:1245–1249, 2005
3. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 6th ed. Stamford, Conn., Appleton & Lange, 2005
4. de Galen BE, Schouwenberg BJW, Tack CJ, Smits P: Pathophysiology and management of recurrent hypoglycemia and hypoglycemic unawareness in diabetes. *Neth J Med* 64:269–279, 2006
5. McCrimmon RJ, Frier BM: Hypoglycemia, the most feared complication of insulin therapy. *Diabetes Metab* 20:503–512, 1994
6. Greco D, Angileri G: Drug-induced severe hypoglycemia in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Diabetes Nutr Metab* 17:23–26, 2004
7. Yang S, Zhou Y, Hu D, Nie X, Liu Y, Hua Q, Wang X, Li H: Association between admission hypoglycemia and in-hospital and 3 year mortality in older patients with acute myocardial infarction. *Heart* 96:1444–1450, 2010
8. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM: Drug-induced hypoglycemia: a systemic review. *J Clin Endocrinol Metab* 94:741–745, 2009
9. Thomson Reuters Healthcare: Micromedex Healthcare Series. Available online from <http://www.micromedex.com/products/hcs>. Greenwood Village, Colo., Thomson Reuters Healthcare, 2011
10. Bolen S, Feldman L, Wilson L, Yeh H, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL: Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 147:386–399, 2007
11. Ferriere M, Lachkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Mirouze J: Captopril and insulin sensitivity [letter]. *Ann Intern Med* 102:134, 1985
12. Herings RMC, de Boer A, Stricker BHC, Leufkens HGM, Porsius A: Hypoglycemia associated with the use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 345:1195–1198, 1995
13. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Pearce H, Evans JM, Newton RW, Jung RT, MacDonald TM: ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 20:1363–1367, 1997
14. Berne C: Metabolic effects of ACE inhibitors. *J Intern Med* 229:119–125, 1991
15. Weathermon R, Crabb DW: Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health* 23:40–54, 1999
16. Field JB, Williams HE, Mortimore GE: Studies on the mechanism of ethanol-induced hypoglycemia. *J Clin Invest* 42:497–506, 1962
17. White JR, Campbell RK: Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:789–802, 2000
18. Ma RCW, Kong APS, Chan N, Tong PCY, Chan JCN: Drug-induced endocrine and metabolic disorders. *Drug Saf* 30:215–245, 2007
19. William-Olsson T, Fellenius E, Bjornorp P, Smith U: Differences in metabolic responses to beta-adrenergic stimulation after propranolol or metoprolol administration. *Acta Med Scand* 206:201–206, 1979
20. White JR, Campbell RK: Drug-drug and drug-disease interactions and diabetes. *Diabetes Educ* 21:283–289, 1995
21. Bouchard P, Sai P, Reach G, Caubarrere I, Ganeval D, Assan R: Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 31:40–45, 1982
22. Bristol Myers Squibb: Prescribing information for gatifloxacin (Tequin). Princeton, NJ, 2006
23. Maeda N, Tamagawa T, Niki I, Miura H, Ozawa K, Watanabe G, Nonogaki K, Urmura K, Iguchi A: Increase in insulin release by rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. *Br J Pharmacol* 117:372–376, 1996
24. Greenberg AL, Decker M, Fan J: Gatifloxacin therapy associated with hypoglycemia. *Clin Infect Dis* 40:1210–1211, 2005
25. Williamson RT: On the treatment of glycosuria and diabetes mellitus with sodium salicylate. *BMJ* 1:760–762, 1901
26. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE: The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 152:346–357, 2010
27. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, Shulman GI: Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 109:1321–1326, 2002
28. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 287:2570–2581, 2002
29. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC: Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 46:760–765, 2003
30. Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS: The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 30:2107–2112, 2007
31. Hogan P, Dall T, Nikolov P: Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 26:917–932, 2003
32. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 241:2035–2038, 1979
33. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229–234, 1998
34. Buse JB, Ginsberg NH, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30:162–172, 2007
35. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H: The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 164:1422–1426, 2004
36. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo F, Spila-Alegiani S, Turco S, Velussi M, Ferrannini E: Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 30:1241–1247, 2007
37. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 27:63–68, 1996
38. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, Morris AD, Waugh NR, Gatling W, Gale EA, Patterson CC, Qiao Z, Keen H: Mortality from cere patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* 34:418–421, 2003
39. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005
40. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317:713–720, 1998
41. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ: The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 21:687–694, 1998
42. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snappin S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:1004–1010, 2002
43. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PA, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685–696, 2004
44. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2005–2016, 2003
45. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpaa H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkariinen J, Romo M, Sjoblom T, Nikkila EA: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317: 1237–1245, 1987
46. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH: Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 15:820–825, 1992
47. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Maenpaa H, Marjatta M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkariinen J, Romo M, Sjoblom T, Nikkila EA: Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 260:641–651, 1988
48. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 34 (Suppl. 1):S11–S61, 2011

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 44